

## 생식세포 난관내 이식

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실

우 복 회

### Gamete Intra-Fallopian Transfer

Bock Hi Woo

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans University*

#### 서 론

생식세포 난관내 이식(이하 GIFT로 약함)에 대한 이론적 근거는 아주 간단하다. 즉 자연 상태의受精 장소인 난관에 다수의 난자와 정자를 주입해 줌으로써 임신의 기회를 높일 수 있다는 생각이다.

1970년대 체외수정기술(이하 IVF로 약함)이 실패를 거듭하던 시기에 난관을 이용하여 불임환자에 대해 임신을 성공시키기 위한 많은 시도들이 있었다. Shettles(1979)는 난관폐쇄 환자에서 Clomiphene citrate를 투여하여 과배란주기 제12일 10 PM에 남편의 정액으로 인공授精을 시행하고 제13일 8AM에 개복수술을 시행하여 수술에 의해 개통된 양측 난관에 흡입한 난자를 난포액과 함께 주입해 주어 임신에 성공하였음을 보고하였다. 이후 1980년대에 들어 서면서 IVF의 성공과 함께 GIFT에 대한 관심이 다시 일어나 Asch등(1984)에 의해 최초의 GIFT기술에 의한 임신이 보고된 후 GIFT는 불임치료의 한 장을 확고히 차지하게 되었다.

#### 대상환자의 선정

Asch등(1988)의 GIFT 800예에 대한 분석에 따르면 평균 불임기간은 7, 8년이었으며 모두 1회 GIFT를 시행한 환자들이었으며 불임기간동안

Clomiphene citrate나 human menopausal gonadotropin(이하 hMG로 약함)을 사용한 배란 유도 및 자궁내 인공授精등을 포함한 다양한 불임치료를 받았으나 임신에 성공하지 못한 환자들이었다. 800예의 대상중 62%(499예)가 원인 불명의 불임증으로 가장 많았고, 자궁내막증이 11%(91예), male factor가 10%(84예)등 이었다(Table 1).

Corson등(1989)이 시행한 90예의 원인별 분류를 보면 자궁내막증이 30예(33%)로 가장 많았으며 다음으로 원인불명의 불임증, male factor순이었다(Table 2).

항정자 항체의 존재로 인한 불임증의 경우에는 종래 사용하던 치료법인 콘돔의 사용, 면역억제 요법, 세척법을 포함한 각종의 정자에 대한 특수 처리 및 자궁내 인공수정 등의 방법으로 임신이 되지 않는 경우 IVF나 GIFT의 대상이 될 수 있다(Alexander 1990, van der Merwe등 1990), 대체로 불임검사후 적어도 일측 난관의 정상존재가 확인된 환자에서 배란유도 및 각종 재래의 인공수정 방법을 시행해 본 후에도 임신이 되지 않는 경우에는 불임기간에 크게 구애됨이 없이 GIFT를 시행하는 것이 적절하다(Serhal등 1988). 또한 불임검사의 마지막 단계에 진단적 복강경 검사를 시행하여 GIFT기술이 가능 경우에는 그 즉시 GIFT를 시행함으로써 좋은 결과를 얻을 수도 있다(Barad등 1988).

**Table 1.** Gift : causes of infertility & clinical pregnancy rate

Causes of infertility	Cases	Clinical pregnancy	
		(No.)	(percent)
Unexplained infertility	499	175	35
Endometriosis	91	35	38
Male factor	84	15	18
Failed AID	65	35	54
Periadnexal adhesion	32	9	28
Cervical factor	27	4	15
Premature ovarian failure	2	2	100
Total	800	275	34.4

(Asch et al, 1988)

**Table 2.** Gift : Primary indications for gift

Factor	Cases	Percent
Tubal disease, unilat	2	2
Seminal	16	18
Endometriosis	30	33
Immuno-male	3	3
Immuno-female	4	4
Unexplained	18	20
Adhesions	2	2
Other	15	17
Total	90	100

(Carson et al, 1989)

### 과배란 유도

IVF시술의 경우와 마찬가지로 임신 성공율을 높이기 위해 다수의 난자가 필요하다. 과배란유도의 방법은 IVF의 경우와 거의 차이가 없다. 다만 차이가 있다면 IVF의 경우에는 미성숙 난자가 흡인 되더라도 배양기에서 좀 더 성숙시킨 후에 정자를 넣어 주어 수정이 될 수 있으나 GIFT의 경우에는 흡인시 배란 직전 상태의 성숙 난자의 획득이 필수적이므로 난자 흡인 시각의 결정에 보다 세심한

주의를 요한다는 점이다(Table 3).

시술 센터마다 다소의 차이는 있으나 대체로 human chorionic gonadotropin(이하 hCG로 약함) 투여 35~36 시간후에 난자 흡인을 하나 Sydney group에서는 보다 성숙한 난자를 얻기 위하여 hCG 투여 38시간후에 난자 흡인을 하고 있다(Jansen 1988).

과 배란 유도방법은 IVF의 경우와 마찬가지로 Clomiphene citrate, hMG, pure follicular stimulating hormone(이하 FSH로 약함)을 단독 또는 복합으로 다양하게 사용하여 난포성장을 유도한다(Garcia 등 1981 ; Lopata 1983 ; Belaisch-Allart 등 1984).

Asch 등(1988)의 보고의 경우에는 월경주기 제 3 일에서 제 7 일까지 Clomiphene citrate를 매일 100 mg씩 복용하고, 제 6 일 부터는 hMG를 매일 1 ampule(150 IU)씩 투여하는 방법을 사용하였다. 난포성장의 monitoring은 복식 초음파 검사와 혈청 estradiol을 측정하여 하였으며 두개의 난포의 직경이 16mm 이상이 되고, 혈청 estradiol치가 700 pg/ml 이상이 된 때에는 hCG 10,000 unit를 투여하고 36시간후에 GIFT 시술을 시행하였다.

**Table 3.** Sperm penetration of immature & mature human oocytes

Oocyte stage	% Sperm entry	Subsequent cleavage
Primary oocyte		
germinal vesicle	16.7	NO
germinal vesicle break down	25.0	NO
metaphse I	34.8	NO
Secondary oocyte		
metaphse II	66.7	YES

(Lopata 1985)

Pouly등(1989)은 시술 일자의 조정을 위해서 이전 주기의 황체기에 norethisterone을 10~20일간 투여하여 주말 GIFT 시술을 대부분 피할 수 있었다고 하였다(programmed stimulation).

저자의 경우에는 FSH와 hMG의 복합 사용방법을 가장 선호하며 월경 주기 제 3일과 제 4일 10 AM에 pure FSH 2 ampules(150 IU), 6 : 30 PM에 hMG를 2 ampules씩 투여하는 방법으로 질식 초음파 검사, 혈청 estradiol, biological shift를 관찰하여 난포 성장을 monitoring 하였다. 과배란유도시 GIFT시술을 취소하게 되는 원인은 난소의 반응 불량이나 과잉 반응의 경우와 내인성 LH surge의 출현 등인데, 내인성 LH surge출현으로 인해서 취소하는 경우에는 hCG를 투여하고 자궁내 인공수정이나 성교를 가지도록 하여 각각 23%, 10%의 임신성공율을 보고한 문헌도 있으므로(Curole등 1989), GIFT 시술 취소시에도 임신을 위한 고려가 지속되어야 한다.

최근에는 GnRH(gonadotropin releasing hormone) agonist를 추가하여 과 배란유도를 시행하여 좋은 결과를 얻었다는 보고들이 많다. GnRH agonist를 투여하는 목적은 내인성의 gonadotropin의 분비를 억제하는데 있다. 내인성 gonadotropin 분비를 완전히 억제하기 위해서는 보통 4~6주간 투여해야 한다. Kubo등(1989)은 GnRH agonist인 Leuprolide를 장기 투여(황체기 초일 부터 투여)하여 과 배란 주기의 내인성 LH surge출현을 성공적으로 방지할 수 있었다고 하였다. 한편 Alper등(1989)은 Leuprolide를 단기투여(월경 초일 부터 투여)하여도 LH surge출현으로 인한 취소율을 효과적으로 낮출 수 있었다고 보고 하였다. 그러나 gonadotropins 투여에 양호한 반응을 보이는 정상 배란주기를 갖고 있는 환자에 대해서는 GnRH agonist의 장기투여가 IVF성공율에 도움이 되지 않았다는 보고가 있으므로(Erlik 등 1989), 대상환자 선정에 신중을 기할 필요가 있다.

고전적 GIFT 시술에서의 난포흡인은 복강경을 이용하여 시행하였다. Jansen(1988)은 복강경 시술기간의 장단에 따른 임신 성공율의 유의한 차이는 없었다고 보고하였으나 GIFT 시술에서는 IVF시술의 경우와는 달리 복강경 시행중 투여되는 마취 약의 종류 및 시술시간의 장단에 따라 난자와

정자의 환경에 좋지않은 영향을 미칠 가능성이 있다.

그러나 이후 초음파(복식) 유도하에 난자 흡인을 보다 효과적으로 시행할 수 있다는 것이 보고(Lentz & Lauritsen 1982, Wikland 등 1983)된 이후 인간 생식학 분야는 지대한 발전을 하게 되었으며 최근에는 질식 초음파의 출현으로 대부분의 시술 센터에서 난자흡인에 질식초음파를 이용하고 있다. 특히 질식 초음파 유도에 의한 난자흡인은 간편하고, 저렴하며, 효과적일 뿐 아니라 합병증의 발생이 거의 없다는 장점이 있기 때문에(Feichtinger & Kemeter 1986) 급속히 전 세계적으로 보급되었다.

## 정자 처리

정자 처리 과정의 목적은 정자에 수정능을 부여하기 위한 것이다(capacitation). 정액은 GIFT 시술 2~3시간전에 수음에 의해서 채취하여 30분 정도 실온에 방치하여 액화시킨후 washing and swim-up 방법에 의해 처리한다(Asch 등 1986).

## 생식세포의 난관내이식

흡인된 난자의 성숙도를 판정한 뒤 이식용 catheter(#5 French Teflon catheter, Cook)에 난자와 정자를 담는다. 처음에 배양액을 25 $\mu$ l 흡입하고 공기를 5 $\mu$ l 가량 흡입한 뒤 난자를 포함한 배양액 25 $\mu$ l를 흡입한다. 다음에 다시 공기를 5 $\mu$ l가량 흡입한뒤 정자가 포함된 배양액 25 $\mu$ l를 흡입한다. 이때 정자의 농도는 10<sup>5</sup>/25 $\mu$ l로 조정한다. 난자와 정자의 흡입을 마친 catheter는 복강경 흡인침에 넣어서 복강경을 통해서 난관체로부터 1.5~2cm 가량 삽입하고 내용물을 주입한다. 주입후 catheter는 실험실로 가져와 현미경하에서 난자와 정자가 잘 주입되었는지를 확인한다(Asch 등 1986). 한편 Yee등(1989)은 난관체로부터 4cm 이상 catheter를 삽입하고 생식세포를 주입해둔 경우에 임신율이 훨씬 높았다고 보고하였다. 초기 Asch 등 (1988)의 800예의 경우 80%가 복강경에 의한 이식 시술이었으며 20%가 mini-개복술에 의한 이식 시술이었다. 근년에는 복강경 시술시 울 수

있는 전신마취등의 번거로움과 생식세포에 대한 좋지 못한 영향때문에 이식용 catheter를 마취없이 자궁경부를 통해 질식 초음파 유도하에 난관으로 삽입하는 방법이 소개되어(Anderson & Jansen 1989) 시술상 편리함은 물론 시간적 여유를 가지고 시술할 수 있게 되었다. 또한 GIFT 시술시 일측 난관만을 이용하여 3~4개의 난자를 주입하여도 양측 난관을 이용한 경우와 임신율에는 거의 차이가 없으므로 난관이 하나뿐인 환자는 물론 양측 난관이 다 이용 가능한 경우에도, 시술시간도 줄일 수 있고, 난관에 대한 손상도 최소화 할 수 있는 일측 난관을 이용한 GIFT 시술을, 고려하는 것이 바람직하다(Haines & O'Shea 1989).

### 황체기 보강

GIFT 시술 2일후 부터 지용 progesterone 12.5~25mg을 매일 근육주사하고 시술 제14일에 혈청 beta-hCG를 측정하여 임신여부를 판정한다.

### 임신성공률 및 임신 예후

임신 성공율은 대체로 IVF 보다는 높다. 따라서 이용가능한 난관이 존재하는 경우에는 IVF 보다 GIFT를 우선적으로 선택하는 것이 타당하다. GIFT 시술의 임신 성공율은 보고자 마다 다소 차이가 있으나 시술당 30~40% 정도이나 그중 초기 유산되는 경우도 20% 가량 된다.

다태 임신율은 자연주기 보다 현저히 높으며, 병합임신을 포함한 자궁의 임신도 상당수 보고되고 있다(Asch 등 1988, Olive 등 1988). GIFT 시술시 주입하는 난자의 숫자가 많을수록 임신율도 높아지나(Yee 등 1989)다태임신으로 인한 합병증 때문에 1주기당 3~4개의 난자를 주입하는 것이 적절하다.

또한 GIFT 시술전에 성교를 갖는것이 임신성공율을 다소 높일 수 있다는 보고가 있으나(Marconi 등 1989) 더욱 비교 연구 되어야 할 문제로 생각된다.

### 기타 유사 시술방법

- 1) 난관내이식(Tubal Embryo Transfer, TET)

이 방법은 원인불명의 불임증, male factor에 의한 불임증, 그리고 GIFT 시술이 실패한 경우 등에서 유용하게 시도 될 수 있다(Balmaceda 1989, Devroev 등 1989). GIFT에 비해 TET는 이식전에 수정과 배아의 분열을 확인할 수 있는 장점이 있으므로 특히 시술전 수정능력의 확인이 임상적으로 중요한 의미를 갖는 Oligoasthenospermia 환자의 경우 TET가 유용하다. TET의 경우 전통적인 IVF보다 임신성공율이 높다고 보고 되고있으므로 이용 가능한 난관이 존재하는 경우에는 TET를 이용하는 것이 보다 효과적일 수 있다. 배아를 난관내 이식하는 경우에도 질식 초음파 유도하에 자궁 경부를 통과하여 난관내로 삽관하여 이식하는 방법이 가능하다.

이와 같은 시술은 수정직후부터 다양한 배아기에 걸쳐 외래 단위로 Janses-Anderson catheter system(Cook)을 이용하여 간단히 시행할 수 있으며(USZI FT, USTET), 종래의 시술 방법들과 마찬가지로 임신하는데 효과적이다(Bustillo 등 1989).

- 2) 생식세포 복강내이식(Peritoneal ovum & sperm transfer, POST)

Gentry 등(1989)은 원인 불명의 속발성 불임환자에 대해서 질식 초음파 유도하에 흡입한 난자와 정자를 복강내로 주입하여 임신에 성공하였다. POST는 자궁내 인공 수정, GIFT, IVF등의 대상이 되는 환자에 대해서 시도해 볼 수 있는 방법이다.

### References

- 1) Alexander NJ : *Treatment for antisperm antibiotics : voodoo or victory ? Fertil Steril 1990 : 53 : 602*
- 2) Alper MM, Oskowitz SP, Berger MJ, Thompson IE, Power RO, Witmeyer J : *A short of leuprolide administration reduces the frequency of cycle conception due to luteinizing hormone in patients undergoing gamete intrafallopian transfer. VI World Congress in Vitro Fertilization and Alternate Assisted Reproduction. Jerusalem, Israel 1989 : April : 2*
- 3) Anderson JC, Jansen RP : *Ultrasound-guided catheterization of the fallopian tube for the Non-operative Transfer of Gametes and Embryos. VI World Congress in Vitro Fertilization and Alternate Assis-*

- ted Reproduction. Jerusalem Israel 1989 : April : 2
- 4) Asch RH, Balmaceda JP, Cittadini E : *GIFT : International Cooperative Study of the First 800 Cases.* In : Jones(Jr.) HW, Schrader C.(Eds) *In Vitro Fertilization and Other Assisted Reproduction.* Ann N.Y. Acad Sci 1988 : 541 : 722
  - 5) Asch RH, Balmaceda JP, Ellsworth LR, Wong PC : *Priliminary experiences with gamete intrafallopian transfer(GIFT).* *Fertil Steril* 1986 : 45 : 366
  - 6) Asch RH, Ellsworth LR, Balmaceda JP, Wong PC : *Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer.* *LancetII* 1984 : 1034
  - 7) Barad DH, Cohen BL, Bartfai G, Feinman M, Barg P : *Gamete intrafallopian tube transefer(GIFT) : making laparoscopy more than "diagnostic".* *Fertil Steril* 1988 : 50 : 928
  - 8) Balmaceda JP, Remohi J, Ord T, Patrizio P, Asch RH : *Tubal Transfer (TET)Results in cases of oligoathenspermia and failed GIFT,* VI Word Congress *In Vitro Fertilization and Alternate Assisted Reproduction.* Jerusalem Israel 1989 : April : 2
  - 9) Belaisch-Allart JC, Frydman R, Testart J, Guillet-Rosso F, Lassalle B, Volante M, Papiernik E : *In Vitro Fertilization and Embryo Transfer Program at Clamart, France.* *J in Vitro Fert Embryo Trans* 1984 : 1 : 51
  - 10) Bustillo M, Munabi AK, Bender S, Dorfman A, Schulman JD : *Transcervical ultrasound-guided intrafallopian placement of Gametes, Zygotes, and Embryos.* VI World Congress *In Vtro Fertilization and Alternate Assisted Reproduction.* Jerusalem Israel 1989, April : 2
  - 11) Corson SL, Eisenberg E, Dickey RP, Huppert L, Gocial B, Maislin G, Batzer FR : *Outcome in 242 in vitro fertilization-embryo replacement or gamete intrafallopian transfer-induced pregnancy.* *Fertil Steril* 1989 : 51 : 644
  - 12) Curole DN, Rye PH, Dickey RP, Olar TT, Taylor SN : *Preganacies in cancelled gamete intrafallopian transfer cycles.* *Fertil Steril* 1989 : 51 : 363
  - 13) Devroey P, De Grauwe E, Staessen C, Winsanto A, Camus M, Steirteghem V, Andr'e C : *Zygote intafallopian transfer as a successful treatment for unexplained infertility.* *Fertil Steril* 1989 : 52 : 246
  - 14) Erlik Y, Itskovitz J, Lightman A, Levron J, Brandes JM : *No beneficial effects on IVF outcome of prolonged pituitary desensitization by GnRH analogue prior to ovarina stimulation with gonadotropin in Normal Ovulatory patients.* VI Wold Congress *In Vitro Fertilization and Aternate Assisted Reproduction.* Jerusalem Israel 1989 : April : 2
  - 15) Feichtinger W, Kemeter P : *Transvaginal sector scan sonography for needleguided transvaginal follicule aspiration and other application in gynecologic routine and research.* *Fertil Steril* 1986 : 45 : 722
  - 16) Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G : *Human menopausal gondotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation of oocyte aspiration : phase I.* *Fertil Steril* 1981 : 39 : 174
  - 17) Genty W, Critser ES, Critser JK, Coulam CB : *Pregnancy resulting from peritoneal ovum sperm transfer procedure.* *Fertil Steril* 1989 : 51 : 179
  - 18) Haines CJ and O'Shea RT : *Unilateral gamete intrafallopian transfer : the preferred method ?* *Fertil Steril* 1989 : 51 : 518
  - 19) Jansen RPS : *Gamete Intra-fallopian Transfer.* In Wood C, Trouson A.(Eds) *Clinical In Vitro Fertilization(2nd ed).* Springer-Verlag pp63
  - 20) Kubo H, Usui A, Abe Y, Katayama S, Majima Y, Tamiya C : *Comparison with short and long-term use of GnRH analogues in controlled ovarian hyperstimulation(COH).* VI World Congress *In Vtro Fertilization and Alternate Assisted Reproduction,* Jerusalem Israel 1989 : April : 2
  - 21) Lenz S, Lauristsen G : *Ultrasonically guided percutaneous aspiration of human follicles under local anesthesia.* *Fertil Steril* 1982 : 38 : 673
  - 22) Lopata A : *Concepts in human in vitro fertiliation and embryo transfer.* *Fertil Steril* 1983 : 40 : 289
  - 23) Lopata Am Nayudu P, Jones G, Abramczuk J : *The Quality of human embryo obtained by IVF.* In : Wood C. Trounson A.(Eds) *Clinical IN Vtro Fertilization(2nd ed).* Springer-Verlag P64
  - 24) Marconi G, Quintana R, Auge L, Raffo F, Oses R, Young E : *Does sexual intercourse improve pregnancy rate in gamete intrafallopian transfer ?* *fertil Steril* 1989 : 51 : 357
  - 25) Olive DL, Taylor N, Cothran GE, Schenken RS : *Gamete intrafallopian tranfer (GIFT) complicated by bilateral ectopic pregnancy.* *Fertil Steril* 1988 : 49 : 719
  - 26) Pouly JL, Vye P, Janny L, Christine B, Canis

- M : *Gamete intrafallopian transfer : benefits of programmed stimulation*, *Fertil Steril* 1989 : 52 : 1012
- 27) Serhal PF, Katz M, Little V, Woronowski H : *Unexplained infertility-the value of pergonal superovulation combined with intrauterine insemination*. *Fertil Steril* 1988 : 49 : 602
- 28) Shettles LB : *Ova harvest with in vitro fertilization*. *Am J Ob Gyn* 1979 : 133 : 845
- 29) Van der Merwe JP, Hulme VA, Kruger TF, Menkveld R, Windt ML : *Treatment of male sperm autoimmunity by using the gamete intrafallopian transfer procedure with washed spermatozoa*. *Fertil Steril* 1990 : 53 : 682
- 30) Wikland M, Nilsson L, Hanson R, Hamberger L, Janson PO : *Collection of human oocytes by the use of sonography*. *Fertil Steril* 1983 : 39 : 603
- 31) Yee B, Soubra S, Rosen GF, Stone SC, Chacon RR : *Gamete intrafallopian transfer : the effect of the number of eggs used and the depth of gamete placement on pregnancy initiation*. *Fertil Steril* 1989 : 52 : 639